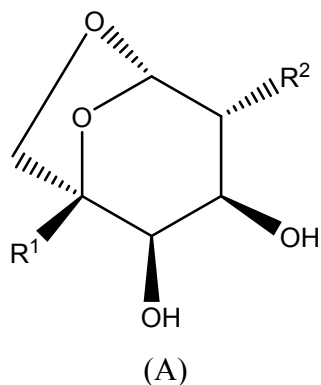


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

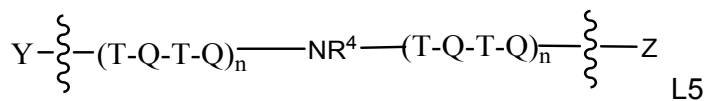
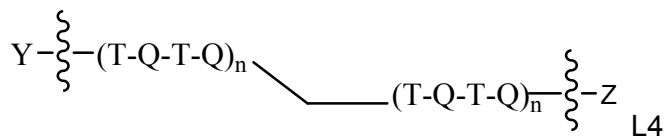
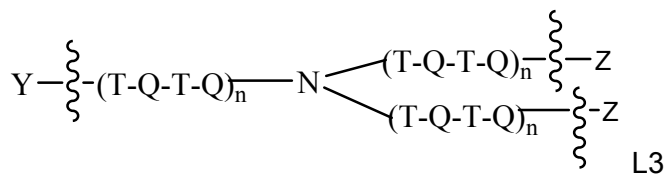
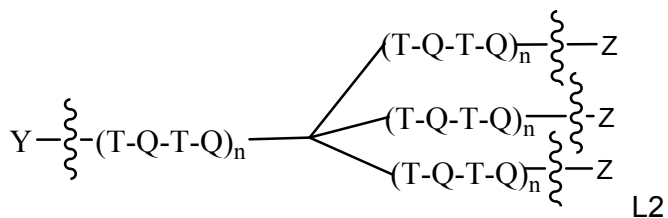
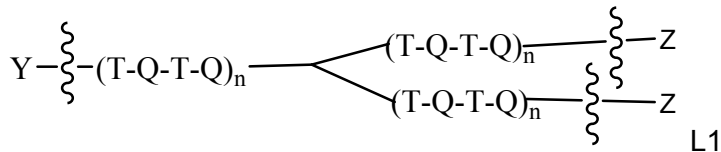
(Modificaciones Voluntarias)

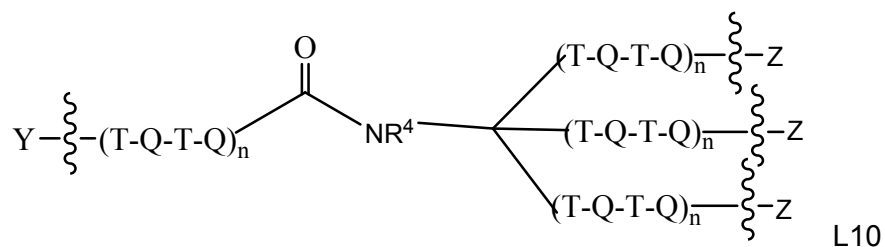
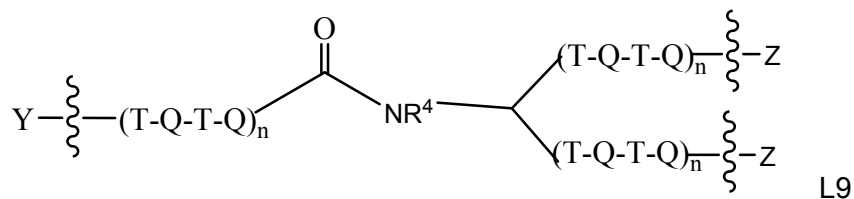
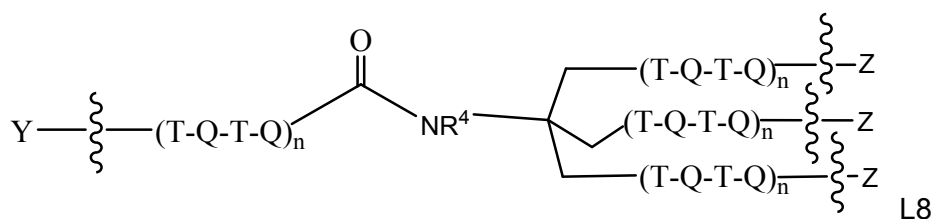
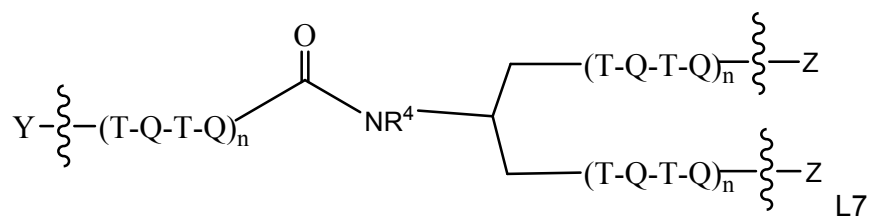
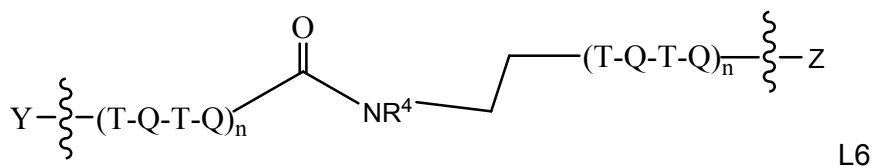
1. Un compuesto de la Fórmula (A)



en donde

R¹ es -Z-X-Y, en donde X es un ligador de cualquiera de las estructuras L1-L10





en donde cada T es, de modo independientemente ausente o es alquileo, alquenilo, o alquinileno, en donde uno o más grupos $-\text{CH}_2-$ del alquileo, alquenilo, o alquinileno pueden cada uno independientemente ser remplazado con un grupo heteroátomo independiente seleccionado de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $Y-\text{N}(\text{R}^4)-$, en donde los grupos de heteroátomos son separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada Q es, de modo independientemente ausente o es C(O), C(O)-NR⁴, NR⁴-C(O), O-C(O)-NR⁴, NR⁴-C(O)-O, -CH₂-, un heteroarilo, o un grupo heteroátomo seleccionado de O, S, S-S, S(O), S(O)₂, y NR⁴, en donde al menos dos átomos de carbono separan los grupos de heteroátomos O, S, S-S, S(O), S(O)₂ y NR⁴ de cualquier otro grupo de heteroátomos;

cada R⁴ es, de modo independiente, -H, -alquilo (C₁-C₂₀) o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde uno a seis grupos -CH₂- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono puede estar reemplazado por -O-, -S- o -N(R⁴)-, y el -CH₃ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R⁴)₂, -OR⁴ y -S(R⁴), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo; y

cada n es, de modo independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40, en donde si n es mayor que 1, cada T y cada Q de cada (T-Q-T-Q) es independientemente seleccionado;

Y es una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos y un oligómero, y;

Z está ausente o es -C≡C-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂-O-, -C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-S-, -CH₂-S(O)-, -CH₂-S(O)₂-, -CH₂-S(O)₂-N(R⁴)-, -C(O)-O-, -CH₂-N(R⁴)-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-, -CH₂-N(R⁴)-S(O)₂-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-O-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-C(O)-, -CH₂-O-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-C(O)-O- o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R⁵;

R² es -OH, -N₃, -N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-R³, -N(R³)-C(O)-N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-OR³, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R³,

cada R³ es, de modo independiente, -H, -alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₅) halosustituido o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde un grupo -CH₂- del alquilo o cicloalquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -O-, -S- y -N(R⁴)- y -CH₃ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R⁴)₂, -OR⁴ y -S(R⁴), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

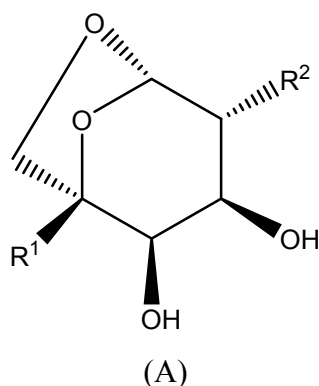
cada R⁴ es, de modo independiente, -H, -alquilo (C₁-C₂₀) o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde uno a seis grupos -CH₂- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos

de carbono puede estar reemplazado por -O-, -S- o -N(R⁴)-, y el -CH₃ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R⁴)₂, -OR⁴ y -S(R⁴), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo; y

cada R⁵ es, de modo independiente, -H, cicloalquilo (C₃-C₂₀) o alquilo (C₁-C₂₀), en donde uno a seis grupos -CH₂- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por -O-, -S- o -N(R⁴)-, y el -CH₃ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R⁴)₂, -OR⁴ y -S(R⁴), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo;

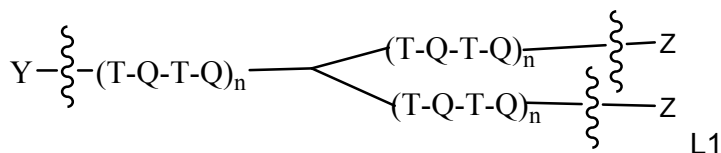
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

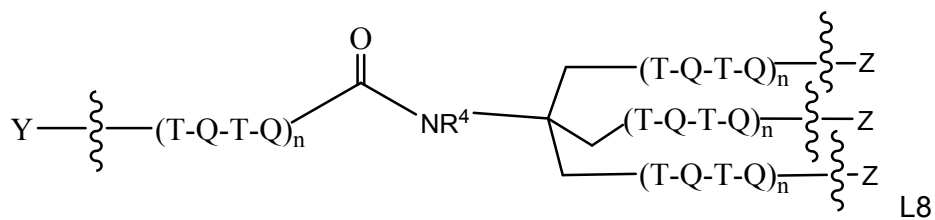
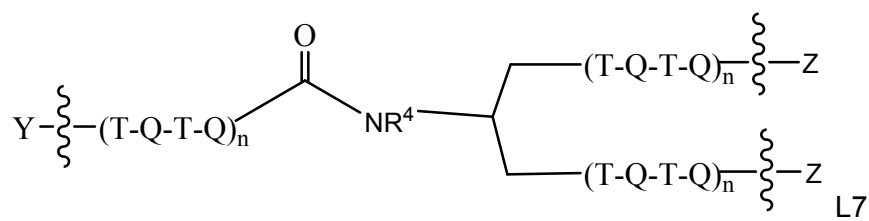
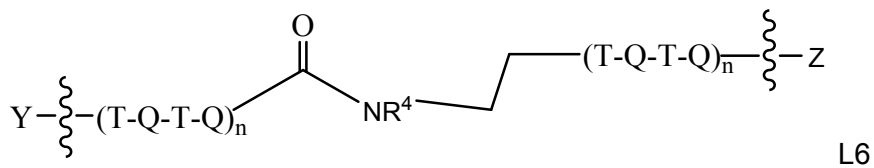
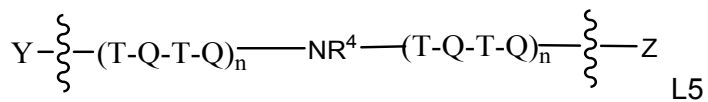
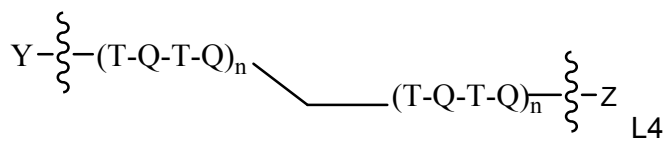
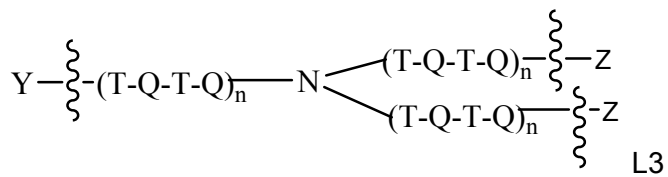
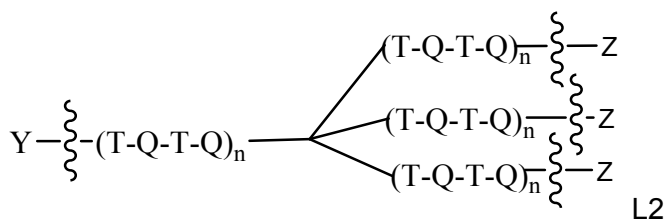
2. Un compuesto de la Fórmula (A)

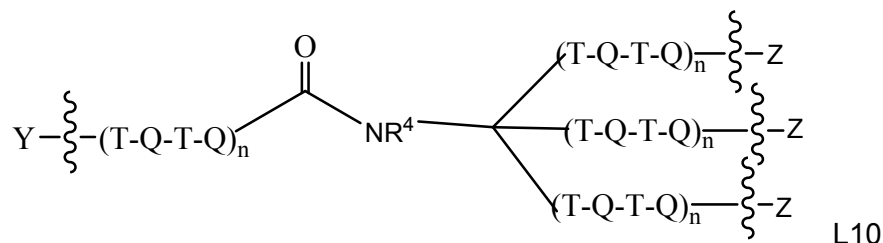


en donde

R¹ es -Z-X-Y, -Z-Y, o -X-Y, en donde X es un ligador de cualquiera de las estructuras L1-L10







cada n es, de modo independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, o 40, en donde si n es mayor que 1, cada T y cada Q de cada $(T-Q-T-Q)$ es independientemente seleccionado;

Y es una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos, o un oligómero, y;

Z es $-C\equiv C-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-C(O)-N(R^4)-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-S(O)-$, $-CH_2-S(O)_2-$, $-CH_2-S(O)_2-N(R^4)-$, $-C(O)-O-$, $-CH_2-N(R^4)-$, $-CH_2-N(R^4)-C(O)-$, $-CH_2-N(R^4)-S(O)_2-$, $-CH_2-N(R^4)-C(O)-O-$, $-CH_2-N(R^4)-C(O)-N(R^4)-$, $-CH_2-O-C(O)-$, $-CH_2-O-C(O)-N(R^4)-$, $-CH_2-O-C(O)-O-$ o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R^5 ;

R^2 es $-OH$, $-N_3$, $-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-R^3$, $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$, $-N(R^3)-C(O)-OR^3$, $-N(R^3)-S(O)_2-R^3$, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3 ;

cada R^3 es, de modo independiente, $-H$, $-alquilo (C_1-C_5)$, $alquilo (C_1-C_5)$ halosustituido o cicloalquilo (C_3-C_6), en donde uno o varios grupos $-CH_2-$ del $alquilo$ o $cicloalquilo$ pueden estar reemplazados cada uno por un grupo heteroatómico seleccionado, de modo independiente, de $-O-$, $-S-$ y $-N(R^4)-$, y el $-CH_3$ del $alquilo$ puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-S(R^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada R^4 es, de modo independiente, $-H$, $-alquilo (C_1-C_{20})$ o $cicloalquilo (C_3-C_6)$, en donde uno a seis grupos $-CH_2-$ del $alquilo$ o $cicloalquilo$ separados por al menos dos átomos de carbono pueden estar reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado, de modo independiente, de $-O-$, $-S-$ o $-N(R^4)-$, y el $-CH_3$ del $alquilo$ puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-S(R^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el $alquilo$ y $cicloalquilo$ pueden estar sustituidos con átomos de halo;

cada R^5 es, de modo independiente, $-H$, $cicloalquilo (C_3-C_{20})$ o $alquilo (C_1-C_{60})$, en donde uno a seis grupos $-CH_2-$ del $cicloalquilo$ o 1 a 20 grupos $-CH_2-$ del $alquilo$ pueden estar reemplazados cada uno por heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de $-O-$, $-S-$ y $-N(R^4)-$, en donde los heteroátomos están separados por al menos dos átomos de carbono, y el $-CH_3$ del $alquilo$ puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ y $-S(R^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el $alquilo$ y $cicloalquilo$ pueden estar sustituidos con átomos de halo; y

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R^1 es -X-Y, y R^2 es -NH-C(O)-CH₃.
4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde Y es una secuencia de siARN.
5. El compuesto de la Reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto de la Fórmula (A) es capaz de unirse con un receptor presente en un hepatocito.
6. El compuesto de la Reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el receptor presente en un hepatocito es un receptor de asialoglicoproteína.
7. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (ii) un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
8. La composición de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- se elimina la Reivindicación 5;
- en la Reivindicación 1 y 2 el sustituyente R¹ se limita a -Z-X-Y, y -Z-X-Y, -Z-Y, o -X-Y, respectivamente. Adicionalmente, el sustituyente X se limita a “*un ligador de cualquiera de las estructuras L1-L10*” y se adicionan las definiciones T, Q, R⁴ y n, que tiene soporte en las páginas 15 a 18 del Capítulo Descriptivo;
- en la Reivindicación 1 y 2 se limita el sustituyente Y a la definición “*es una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos y un oligómero*”;
- en las nuevas Reivindicaciones 3, 4, 6 y 8 se adiciona la expresión “*del mismo*”;
- en la Reivindicación 4 el sustituyente Y se limita a “*una secuencia de siARN*”;
- las dependencias de las reivindicaciones se adecuaron de acuerdo a la nueva numeración.